

1. LEGEMIDLETS NAVN

Carbomedac 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg karboplatin.

1 hetteglass med 5 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg karboplatin.

1 hetteglass med 15 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 150 mg karboplatin.

1 hetteglass med 45 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 450 mg karboplatin.

1 hetteglass med 60 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 600 mg karboplatin.

1 hetteglass med 100 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 000 mg karboplatin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Carbomedac 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Carbomedac konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er, alene eller i kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler, indisert til behandling av følgende maligne tumorer:

- avansert ovariekarsinom av epitelial opprinnelse
 - a. førstelinjebehandling
 - b. andrelinjebehandling, hvis annen behandling er mislykket
- småcellet lungekarsinom

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose karboplatin til tidligere ubehandlede voksne pasienter med normal nyrefunksjon er 400 mg/m² som en enkelt intravenøs dose administrert i en infusjon over 15 til 60 minutter.

Alternativt, se Calverts formel nedenfor:

Dose (mg) = mål-AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Mål-AUC	Planlagt kjemoterapi	Pasientens behandlingsstatus
5 – 7 mg/ml min	monoterapi karboplatin	tidligere ubehandlet
4 – 6 mg/ml min	monoterapi karboplatin	tidligere behandlet
4 – 6 mg/ml min	karboplatin pluss cyklofosamid	tidligere ubehandlet

Merk: Med Calverts formel beregnes den totale dosen karboplatin i mg, ikke i mg/m².

Calverts formel skal ikke brukes til pasienter som har fått omfattende forhåndsbehandling med følgende behandlingsregimer:

- mitomycin C
- nitrosourea
- kombinasjonsbehandling med doksorubicin/cyklofosamid/cisplatin
- kombinasjonsbehandling med 5 legemidler eller mer
- radioterapi ≥ 4500 rad, fokusert på et område på 20 x 20 cm eller på mer enn ett område.

Behandlingen med karboplatin må avsluttes dersom en tumor ikke reagerer, ved progressiv sykdom og/eller forekomst av ikke-tolererbare bivirkninger.

Behandlingen må ikke gjentas før fire uker etter forrige karboplatinkur og/eller før nøytrofiltallet er minst 2 000 celler/mm³ og trombocytallet er minst 100 000 celler/mm³ (se pkt. 4.4).

Reduksjon av den innledende dosen med 20 – 25 % anbefales for pasienter med risikofaktorer, slik som tidligere myelosuppressiv behandling (se også pkt. 4.4) og lav ytelsesstatus (ECOG-Zubrod 2 – 4 eller Karnofsky under 80).

Bestemmelse av hematologisk nadir gjennom ukentlige blodtelling under innledende behandlingsforløp med karboplatin anbefales for fremtidig dosejustering.

Eldre

Det kan være nødvendig å justere dosen innledningsvis eller senere, avhengig av pasientens fysiske tilstand (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Optimal bruk av karboplatin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon krever egnede dosejusteringer og hyppig overvåking av både hematologiske nadirer og nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med kreatininclearance under 60 ml/min har økt risiko for kraftig myelosuppresjon. Frekvensen av kraftig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni har blitt opprettholdt ved omkring 25 % med følgende doseanbefalinger:

Baseline kreatininclearance	Innledende dose (dag 1)
41–59 ml/min	250 mg/m ² intravenøst
16–40 ml/min	200 mg/m ² intravenøst

Hos pasienter med kreatininclearance under 30 ml/min bør en individuell nytte-risikovurdering utføres før behandling med karboplatin innledes.

Det finnes ikke nok data om bruk av karboplatininjeksjon hos pasienter med en kreatininclearance på 15 ml/min eller mindre til å tillate en anbefaling for behandling. Alle de ovennevnte

doseringsanbefalingene gjelder for den første runden med behandling. Påfølgende doser bør justeres i henhold til pasientens toleranse og til et akseptabelt nivå av myelosuppresjon.

Kombinasjonsbehandling

Optimal bruk av karboplatin i kombinasjon med andre myelosuppressive midler krever dosejusteringer i henhold til regimet og planen som skal brukes (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Da det ikke foreligger tilstrekkelige erfaringer fra bruk av karboplatin hos barn, kan det ikke gis spesifikke doseanbefalinger.

Administrasjonsmåte

Karboplatin skal kun brukes intravenøst.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Fortynning:

Legemidlet kan fortynnes med 50 mg/ml glukoseoppløsning til infusjoner (50 mg/ml) til konsentrasjoner mellom 0,4–2 mg/ml eller 9 mg/ml natriumkloridoppløsning til infusjoner (9 mg/ml) til en konsentrasjon på 2 mg/ml.

Karboplatin kan interagere med aluminium og danne svart bunnfall. Kanyler, sprøyter, katetre eller intravenøst administrasjonssett som inneholder aluminiumsdeler som kan komme i kontakt med karboplatin, skal ikke brukes til tilberedning eller administrering av legemidlet (se pkt. 6.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Allerede eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon (**kreatinin-clearance < 30 ml/min**), med mindre det er legens og pasientens mening at de mulige fordelene veier opp for risikoene (se pkt. 4.2).
- Alvorlig myelosuppresjon.
- Blødende tumorer.
- Samtidig bruk med gulfebervaskine (se pkt. 4.5).
- Pasienter med en historie med alvorlig allergisk reaksjon på platinaholdige komponenter.
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Karboplatin skal kun brukes av leger i utstyrte klinikker som har erfaring med bruk av virkestoffene i kjemoterapeutika mot kreft. Diagnose- og behandlingsutstyr bør være lett tilgjengelig for håndtering av behandling og mulige komplikasjoner. Blodtelling, samt nyre- og leverfunksjonstester må gjøres regelmessig og man må seponere hvis man observerer unormal benmargshemming eller unormal nyre- eller leverfunksjon.

Hematologisk toksisitet

Leukopeni, nøytopeni og trombocytopeni er doseavhengig og dosebegrensende. Perifer blodtelling bør overvåkes ofte under behandling med karboplatin og, ved toksisitetstilfeller, til det er normalt igjen. Median dag for nadir er dag 21 hos pasienter som mottar karboplatin som monoterapi og dag 15 hos pasienter som mottar karboplatin i kombinasjon med andre kjemoterapeutika. Generelt bør ikke periodiske enkeltregimer med karboplatin gjentas før antall leukocytter, nøytrofiler og trombocytter er normalt igjen. Behandling må ikke gjentas før fire uker etter forrige karboplatinkur og/eller før nøytrofilitallet er minst 2 000 celler/mm³ og trombocytallet er minst 100 000 celler/mm³.

Transfusjoner kan være nødvendig og dosereduksjoner anbefales for påfølgende behandling.

Anemi oppstår ofte og er kumulativ med sjeldent behov for transfusjon. Hemolytisk anemi, med tilstedeværelse av serologiske legemiddelinduserte antistoffer, har blitt rapportert hos pasienter som behandles med karboplatin. Dette kan være dødelig.

Alvorlighetsgraden av myelosuppresjon, særlig trombocytopeni, øker hos pasienter med tidligere behandling (spesielt med cisplatin) og/eller nedsatt nyrefunksjon. De første dosene med karboplatin hos disse pasientgruppene må reduseres i forhold til dette (se pkt. 4.2) og effektene må overvåkes nøye gjennom hyppige blodtelling mellom kurene.

De myelosuppressive effektene kan være additive til effektene av samtidig kjemoterapi. Pasienter med alvorlig og vedvarende myelosuppresjon har høy risiko for komplikasjoner i form av infeksjoner og dødelige utfall (se pkt. 4.8). Dersom disse hendelsene forekommer, må karboplatin-dosering avbrytes og endring av dose eller seponering må vurderes. Kombinasjonsbehandling med karboplatin og andre myelosuppressive behandlingsformer må planlegges svært nøye med tanke på doser og tidspunkt for å minimere de additive effektene.

Det har vært rapportert om akutt promyelocytisk leukemi og myelodysplastisk syndrom (MDS) / akutt myelogen leukemi (AML) flere år etter terapi med karboplatin og andre antineoplastiske behandlinger.

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS)

Hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) er en livstruende bivirkning. Karboplatin bør seponeres ved første tegn på mikroangiopatisk hemolytisk anemi, som for eksempel raskt fallende hemoglobin med samtidig trombocytopeni, forhøyet serumbilirubin, serumkreatinin, ureanitrogen i blodet eller LD. Nyresvikt er kanskje ikke reversibelt med seponert behandling og dialyse kan være nødvendig.

Allergiske reaksjoner

Som med andre platinabaserte virkestoffer, kan allergiske reaksjoner som oftest oppstår ved infusjon forekomme og kan gjøre seponering av infusjon og egnet symptomatisk behandling nødvendig.

Kryssreaksjoner, enkelte ganger dødelige, har blitt rapportert med alle platinaforbindelser (se pkt. 4.3 og pkt. 4.8).

Det har vært rapporter om overfølsomhetsreaksjoner som utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriospasme som kan resultere i myokardinfarkt, se pkt. 4.8).

Nyretoksisitet

Forekomsten og alvorlighetsgraden av nefrotoksisitet kan øke hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon før karboplatinbehandling. Det er ikke klart om et hensiktsmessig hydreringsprogram kan undertrykke en slik effekt, men dosereduksjon eller seponering av behandlingen er nødvendig ved moderat endring av nyrefunksjonen. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er effekten av karboplatin på det hematopoetiske system større og varer lengre enn hos pasienter med normal nyrefunksjon. Hos denne risikogruppen må behandling med karboplatin utføres med særlig forsiktighet (se pkt. 4.2).

Nevrologisk toksisitet

Selv om perifer nevrologisk toksisitet generelt er utbredt og mild, begrenset til parestesi og demping av osteotendineus-reflekser, forekommer det oftere hos pasienter eldre enn 65 år og/eller hos pasienter tidligere behandlet med cisplatin. Overvåking og nevrologiske undersøkelser må utføres regelmessig.

Synsforstyrrelser, inkludert synstap, har blitt rapportert etter bruk av karboplatin ved høyere enn anbefalte doser hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det ser ut som pasientene får tilbake synsevnen fullstendig eller i stor grad innen uker etter at de slutter å ta disse høye dosene.

Gastrointestinale effekter

Karboplatin fremkaller brekninger. Forekomsten og alvorlighetsgraden av brekninger kan reduseres ved forbehandling med antiemetika eller ved kontinuerlig infusjon av karboplatin over 24 timer, eller ved infusjon av separate doser over 5 dager i stedet for i en enkelt dose. Selektive type 3 (5-HT₃)

serotonerge reseptorhemmere (f.eks. ondansetron) eller substituerte benzamider (f.eks. metoklopramid) kan være spesielt effektive antiemetika, og hos pasienter som har refraktære eller alvorlige emetiske effekter kan kombinasjonsbehandling vurderes.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Tilfeller av reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har blitt rapportert hos pasienter som mottar behandling i kombinasjonskjemoterapi. RPLS er en sjelden, raskt utviklende nevrologisk tilstand som er reversibel etter avsluttet behandling, og kan inkludere krampeanfall, hypertensjon, hodepine, forvirring, blindhet og andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). En RPLS-diagnose er basert på bekreftelse ved hjerneavbildning, helst MR (magnetisk resonanstomografi).

Venookklusiv leversykdom

Tilfeller av hepatisk venookklusiv sykdom (sinusoidalt obstruksjonssyndrom) har blitt rapportert. Noen av dem var dødelige. Pasienter må overvåkes for tegn og symptomer på unormal leverfunksjon eller portal hypertensjon, som åpenbart ikke er et resultat av levermetastaser.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Fra erfaringen etter markedsføring har tumorlysesyndrom (TLS) blitt rapportert hos pasienter etter bruk av karboplatin alene eller sammen med andre kjemoterapeutika. Pasienter med høy risiko for TLS, for eksempel pasienter med høy proliferasjonsrate, høy tumorbyrde og høy følsomhet mot cytotoksiske legemidler, må overvåkes nøye og egnede tiltak må tas.

Karboplatin-dosering

Enkelte undergrupper av pasienter (f.eks. i alderen 40–59, BMI 20–25) har spesielt høy risiko for underbehandling hvis GFR beregnes med Cockcroft Gault-formelen. Siden det er en nøyaktig beregning av GFR, som er avgjørende for behandling med kurativt formål, foretrekkes det i slike tilfeller å bestemme GFR ved bruk av en målt standardmetode (inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-otalamat eller ioheksol) når dette er mulig.

Eldre

I studier som involverer kombinasjonsbehandling med karboplatin og cyklofosamid, var det større sannsynlighet for at eldre pasienter som ble behandlet med karboplatin utviklet alvorlig trombocytopeni enn yngre pasienter. Fordi nyrefunksjon ofter er nedsatt hos eldre, må nyrefunksjon vurderes når man bestemmer dose (se pkt. 4.2).

Annet

Hørselsdefekter har blitt rapportert ved behandling med karboplatin. Ototoksisitet kan være mer uttalt hos barn. Tilfeller med hørselstap som inntraff senere har blitt rapportert hos barn. En audiometrisk langtidsoppfølging hos denne populasjonen anbefales.

Administrasjon av levende eller levende, svekkede vaksiner hos pasienter med nedsatt immunforsvar på grunn av bruk av kjemoterapeutika, inkludert karboplatin, kan føre til alvorlige eller dødelige infeksjoner. Vaksinasjon med en levende vaksine skal unngås hos pasienter som får behandling med karboplatin. Ikke-levende eller inaktiverede vaksiner kan gis, men responsen på slike vaksiner kan være nedsatt.

Det karsinogene potensialet til karboplatin er ikke undersøkt, men forbindelser med lignende virkningsmekanismer og lignende mutagenisitet er rapportert å være karsinogene.

Hensiktsmessige tiltak for å forhindre graviditet bør tas under og i minst 6 måneder etter behandlingen. Menn bør også bruke antikonsepsjon under og i minst 3 måneder etter behandling, da kromosomer i humane sædceller kan bli ødelagt på grunn av det mutagene potensialet til karboplatin. Hvis det er ønskelig å få barn, anbefales en konsultasjon om spermkonservering før behandlingsstart. Gravide kvinner skal unngå å håndtere karboplatin.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn har ikke blitt fastslått.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Karboplatin brukes mest i kombinasjon med antineoplastiske legemidler med lignende cytotoxiske effekter. Under disse omstendighetene kan additiv toksisitet oppstå. Når karboplatin kombineres med andre myelosuppressive legemidler, kan effekten av karboplatin og/eller de tilleggsforeskrevne legemidlene på benmargen bli forsterket. Hos pasienter som får samtidig behandling med andre nyretoksiske stoffer, er det større mulighet for en mer uttalt og forlenget myelotoksisitet på grunn av redusert nyreclearance av karboplatin. På grunn av økt risiko for trombose ved tumorsykdommer, brukes ofte behandling med antikoagulantia. Høy intraindividuell variasjon i koaguleringssevnen ved sykdom og mulighet for interaksjon mellom perorale antikoagulantia og kjemoterapi mot kreft gjør det nødvendig, hvis det avgjøres at pasienten skal behandles med perorale antikoagulantia, å øke kontrollhyppigheten av INR-overvåkingen.

Samtidig bruk som er kontraindisert

- Gulfebervaksine: risiko for generell dødelighet som følge av vaksinasjonssykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk som ikke er anbefalt

- Levende, svekkede vaksiner (unntatt gulfeber): risiko for systemisk, potensielt dødelig sykdom. Risiko er forhøyet hos personer som allerede er immunosupprimerte på grunn av bakenforliggende sykdom. Bruk en inaktivert vaksine når dette er finnes (poliomyelitt).
- Fenytoin, fosfenytoin, risiko for forverring av krampeanfallet som følge av redusert absorpsjon av fenytoin ved fordøyelse på grunn av det cytotoxiske virkestoffet eller risiko for økt toksisitet eller tap av effekt av det cytotoxiske legemidlet, som følge av økt hepatisk metabolisme pga. fenytoin.
- Administrering sammen med nefrotoksiske eller ototoksiske legemidler, som aminoglykosider, vankomycin, capreomycin og diuretika, anbefales ikke fordi samtidig administrering kan resultere i økt eller forsterket toksisitet på grunn av karboplatininduserte endringer i nyreclearance av disse legemidlene, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Samtidig bruk som bør vurderes

- Ciklosporin (samt takrolimus og sirolimus ved ekstrapolering): for mye immunosuppresjon med risiko for lymfoproliferasjon.
- Slyngediuretika: samtidig bruk av karboplatin med slyngediuretika bør vurderes på grunn av kumulativ nefrotoksisitet og ototoksisitet.
- Samtidig administrering av karboplatin og chelaterende stoffer bør unngås, da det teoretisk sett kan føre til en reduksjon i den antineoplastiske effekten til karboplatin. Den antineoplastiske effekten til karboplatin ble imidlertid ikke påvirket av dietyl-ditiokarbamat ved dyreforsøk eller under klinisk bruk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Karboplatin kan føre til skade på fosteret når det administreres til gravide kvinner. Det er påvist at karboplatin er embryotoksisk og teratogent hos rotter som mottar legemidlet under organogenesen. Det er ikke utført noen kontrollerte studier hos gravide kvinner. Dersom dette legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienter blir gravide mens de bruker dette legemidlet, skal pasienten informeres

om den mulige faren for fosteret. Kvinner som kan bli gravide må bruke effektiv antikonsepsjon under behandling og i minst 6 måneder etter behandling.

Amming

Det er ikke fullstendig klarlagt om karboplatin eller dets platinaholdige metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn ved overføring til morsmelk hos mennesker, skal amming opphøre under behandling med karboplatin (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Gonadesuppresjon som fører til amenoré eller azoospermi kan forekomme hos pasienter som får antineoplastisk behandling. Disse effektene ser ut til å ha sammenheng med dose og varighet av behandlingen og kan være irreversible. Prognosen for graden av nedsatt testikkel- eller eggstokkfunksjon kompliseres fordi det er vanlig å kombinere flere antineoplastiske midler, noe som gjør det vanskelig å vurdere effekten av hvert enkelt middel.

Karboplatin er gentoksisk. Menn i seksuelt moden alder som behandles med karboplatin anbefales derfor ikke å unnfange et barn under behandling og i minst 3 måneder etter behandling. Det anbefales å rådføre seg med lege om lagring av sæd før behandlingen starter, da behandling med karboplatin kan medføre irreversibel infertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Karboplatin kan imidlertid forårsake kvalme, oppkast, unormalt syn og ototoksisitet. Pasienter må derfor advares om de potensielle effektene dette har på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomst av rapporterte bivirkninger er basert på en kumulativ database med 1 893 pasienter som fikk karboplatin som monoterapi, samt erfaring etter markedsføring.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med karboplatin ved følgende frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	MedDRA-terminologi
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjoner*
	Ikke kjent	Pneumoni
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Svært sjeldne	Akutt promyelocytisk leukemi
	Ikke kjent	Behandlingsrelatert sekundær malignitet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, anemi

Organklassesystem	Frekvens	MedDRA-terminologi
	Vanlige	Blødning*
	Sjeldne	Febril nøytropeni, sepsis / septisk sjokk
	Ikke kjent	Hemolytisk anemi (inkludert med dødelig utfall), benmargssykdom, hemolytisk uremisk syndrom
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Hypersensitivitet (f.eks. hudutslett, urtikaria, erytem, feber uten åpenbar årsak eller pruritus), former for anafylaktoide reaksjoner (angioødem, ansiktsødem, dyspné, takykardi, lavt blodtrykk, urtikaria, anafylaktisk sjokk, bronkospasmer)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Dehydrering, anoreksi, hyponatremi, tumorlysesyndrom
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Perifer nevropati, parastesi, svekkelse av dype senereflekser, sensoriske forstyrrelser, dysgeusi
	Mindre vanlige	Sentralnervesymptomer (ofte assosiert med antiemetika)
	Ikke kjent	Cerebrovaskulær hendelse*, reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), encefalopati
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser
	Sjeldne	Synstap
	Ikke kjent	Optisk nevritt
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Ototoksitet
Hjertesykdommer	Vanlige	Kardiovaskulær sykdom*
	Ikke kjent	Hjertesvikt*, iskemiske koronare hjertesykdommer (for eksempel hjerteinfarkt, hjertestans, angina pectoris, myokardiskemi), Kounis syndrom
Karsykdommer	Ikke kjent	Emboli*, hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Respirasjonsforstyrrelse, interstitiell lungesykdom, bronkospasmer
Gastrointestinale	Svært vanlige	Oppkast, kvalme,

Organklassesystem	Frekvens	MedDRA-terminologi
sykdommer		magesmerter
	Vanlige	Diaré, forstoppelse, sykdom i mukosa
	Ikke kjent	Stomatitt, pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Alvorlig hepatisk dysfunksjon (inkludert akutt levernekrose)
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Alopeci, hudsykdom
	Sjeldne	Eksfoliativ dermatitt
	Ikke kjent	Urtikaria, utslett, erytem, pruritus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Sykdommer i muskler og skjelett
	Mindre vanlige	Myalgi, artralgi
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon
	Vanlige	Urogenital sykdom, hyperurikemi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Asteni
	Mindre vanlige	Feber og frysninger uten holdepunkter for infeksjon
	Ikke kjent	Nekrose på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, ekstrasvasjon på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, malaise
Undersøkelser	Svært vanlige	Redusert renal kreatininclearance, økt urea i blod, økt alkalisk fosfatase i blod, økt aspartat-aminotransferase, unormal leverfunksjonstest, redusert natrium i blod, redusert kalium i blod, redusert kalsium i blod, redusert, magnesium i blod
	Vanlige	Økt bilirubin i blod, økt kreatinin i blod, økt urinsyre i blod

*Fatalt i < 1 % av tilfellene, fatale kardiovaskulære tilfeller hos < 1 % inkludert hjertesvikt, emboli og cerebrovaskulær hendelse kombinert.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Myelosuppresjon er den dosebegrensende toksisiteten til karboplatin. Hos pasienter med normale baselineverdier opptrer trombocytopeni med platetall under 50 000/mm³ i 25 % av tilfellene, nøydropeni med granulocytall under 1 000/mm³ hos 18 % av tilfellene og leukopeni med leukocytall under 2 000/mm³ i 14 % av tilfellene. Nadir opptrer vanligvis på dag 21. Myelosuppresjon kan bli forverret ved en kombinasjon av karboplatin med andre myelosuppressive forbindelser eller behandlingsformer.

Myelotoksisitet er mer alvorlig hos tidligere behandlede pasienter, spesielt hos pasienter som tidligere er behandlet med cisplatin og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt almenntilstand har også opplevd økt tendens til leukopeni og trombocytopeni. Selv om de normalt er reversible, har disse effektene ført til infeksjose og hemoragiske komplikasjoner hos henholdsvis 4 % og 5 % av pasientene som mottok karboplatin. Disse komplikasjonene har ført til dødsfall hos under 1 % av pasienter.

Anemi med hemoglobinverdier på under 8 g/dl har vært observert hos 15 % av pasientene med normale verdier ved baseline. Forekomsten av anemi er økt ved hyppigere eksponering for karboplatin. Myelosuppresjon kan være kraftigere og mer langvarig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, omfattende tidligere behandling, dårlig ytelsesstatus og alder over 65 år.

Ved maksimalt tolererte doser av karboplatin administrert som et enkeltmiddel, forekommer trombocytopeni, med nadir blodplatetall på mindre enn $50 \times 10^9/l$, hos omtrent en tredjedel av pasientene. Nadir inntreffer vanligvis mellom dag 14 og 21, med bedring innen 35 dager fra starten av behandlingen.

Leukopeni har også forekommet hos omtrent 20 % av pasientene, men restitusjonen fra nadirdagen (dag 14–28) kan være langsommere og oppstår vanligvis innen 42 dager fra behandlingsstart. Nøytropeni med granulocytall under $1 \times 10^9/l$ forekommer hos omtrent en femtedel av pasientene. Hemoglobinverdier under 9,5 mg/100 ml er observert hos 48 % av pasientene med normale baseline-verdier.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært sjeldne: Lungefibrose manifestert ved tetthet i brystet og dyspné. Dette bør vurderes hvis en pulmonal overfølsomhetstilstand er utelukket.

Gastrointestinale sykdommer

Oppkast forekommer hos 65 % av pasienter, og en tredjedel av tilfellene er alvorlige. Kvalme forekommer hos ytterligere 15 %. Pasienter som har blitt behandlet tidligere (spesielt pasienter tidligere behandlet med cisplatin) ser ut til å være mer utsatt for oppkast. Disse effektene forsvinner vanligvis innen 24 timer etter behandling, og responderer vanligvis på (og kan forebygges med) antiemetika. Oppkast er mer sannsynlig når karboplatin gis i kombinasjon med andre emetogene forbindelser.

Andre gastrointestinale plager korresponderte med smerte hos 8 % av pasientene, og diaré og forstoppelse hos 6 % av pasientene.

Nevrologiske sykdommer

Perifer nevropati (i hovedsak parestesi og svekkede dype senereflekser) har forekommet hos 4 % av pasientene som fikk karboplatin. Pasienter over 65 år og pasienter som har fått tidligere behandling med cisplatin, samt pasienter som får langtidsbehandling med karboplatin har tilsynelatende økt risiko. Parestesi som foreligger før karboplatinbehandlingen starter, spesielt hvis den er relatert til tidligere cisplatinbehandling, kan vedvare eller forverres under behandling med karboplatin.

Klinisk signifikante sensoriske forstyrrelser (dvs. synsforstyrrelser og smaksendringer) har forekommet hos 1 % av pasientene.

Det har vært mindre vanlig rapportert om symptomer i sentralnervesystemet. Disse ser imidlertid ut til ofte å skyldes samtidig behandling med antiemetika.

Den generelle frekvensen av nevrologiske bivirkninger er tilsynelatende økt hos pasienter som får kombinasjonsbehandling med karboplatin. Det kan også være forbundet med langsiktig, kumulativ eksponering.

Øyesykdommer

Det har vært rapportert om forbigående synsforstyrrelser, noen ganger med forbigående synstap, ved platinabehandling. Dette er vanligvis forbundet med høydosebehandling hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Sykdommer i øre og labyrint

Hørselsdefekter utenfor taleområdet med hemming i det høyfrekvente området (4 000–8 000 Hz) ble rapportert i en serie med audiometriske undersøkelser med en forekomst på 15 %. Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av hypoakusi. Bare 1 % av pasientene presenterer kliniske symptomer, i de fleste tilfeller gjelder det tinnitus.

Hos pasienter med et hørselsorgan tidligere skadet av cisplatin, forekommer det enkelte ganger en ytterligere forverring i hørselsfunksjon ved behandling med karboplatin.

Ved høyere doser enn anbefalt i kombinasjon med andre ototoksiske midler, er det rapportert om klinisk signifikant hørselstap hos pediatriske pasienter ved administrering av karboplatin.

Sykdommer i nyre og urinveier

Nyretoksisitet er vanligvis ikke dosebegrensende hos pasienter som får karboplatin. Det krever heller ikke forebyggende tiltak, som væskehydrering med høyt volum eller forsert diurese. Det kan imidlertid oppstå økte verdier av urea i blodet eller forhøyet serumkreatinin.

Nedsatt nyrefunksjon, som definert ved en reduksjon i kreatininclearance til under 60 ml/min, kan også observeres. Forekomst og alvorlighetsgrad av nefrotoksisitet kan øke hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon før karboplatinbehandling. Det er ikke klart om et egnet hydreringsprogram kan unngå en slik effekt, men dosereduksjon eller seponert behandling er nødvendig ved moderate endringer i nyrefunksjonen (kreatininclearance 30–59 ml/min). Karboplatin er kontraindisert hos pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.3).

Når karboplatin gis i normale doser har utvikling av unormal nyrefunksjon vært mindre vanlig, til tross for at karboplatin har blitt administrert uten hydrering med stort væskevolum og/eller forsert diurese. Økning i serumkreatinin forekommer hos 6 % av pasientene, økning av blodureanitrogen hos 14 % og av urinsyrenivå hos 5 % av pasientene. Dette er vanligvis mildt og reversibelt hos ca. halvparten av pasientene. Kreatininclearance har vist seg å være den mest sensitive målingen av nyrefunksjon hos pasienter som mottar karboplatin. Tjuesju prosent (27 %) av pasientene med baselineverdi på 60 ml/minutt eller høyere, opplever en reduksjon i kreatininclearance i løpet av behandlingen med karboplatin.

Undersøkelser

Reduksjon av natrium, kalium, kalsium og magnesium i serum forekommer hos henholdsvis 29 %, 20 %, 22 % og 29 % av pasientene. Spesielt har det vært rapportert om tilfeller av tidlig hyponatremi. Elektrolyttapet er lite og forekommer som regel uten kliniske symptomer.

Sykdommer i lever og galleveier

Endring i leverfunksjon hos pasienter med normale verdier ved baseline ble observert, inkludert forhøyet totalt bilirubin hos 5 % av pasientene, SGOT hos 15 % av pasientene og alkalisk fosfatase hos 24 % av pasientene. Disse endringene var generelt milde og reversible hos ca. halvparten av pasientene.

I et begrenset antall pasienter som mottok svært høye doser med karboplatin og autolog beinmargstransplantasjon, forekom alvorlig forhøyede leverfunksjonstester.

Tilfeller av akutt, fulminant levercellenekrose forekom etter administrering av høye doser med karboplatin.

Forstyrrelser i immunsystemet

Det har vært rapportert om allergiske reaksjoner på karboplatin hos færre enn 2 % av pasientene, for eksempel hudutslett, urtikaria, erytem, feber uten tilsynelatende årsak eller pruritus.

Former for anafylaktiske reaksjoner, av og til med dødelig utfall, kan forekomme i minuttene etter injeksjon av legemidlet; angioødem, dyspné, takykardi, lavt blodtrykk, urtikaria, anafylaktisk sjokk, bronkospasmer.

Andre bivirkninger

Akutte sekundære maligniteter etter cytostatisk kombinasjonsbehandling som inneholder karboplatin har vært rapportert.

Det har vært rapportert om akutt promyelocytisk leukemi 6 år etter monoterapi med karboplatin og tidligere radioterapi.

Det har av og til blitt observert alopesi, feber og frysninger, mukositt, asteni, malaise og dysgeusi.

I isolerte tilfeller har det forekommet hemolytisk-uremisk syndrom.

Det har vært rapportert om isolerte tilfeller av kardiovaskulære hendelser (hjerteinsuffisiens, emboli) og isolerte tilfeller av cerebrovaskulære hendelser .

Det har vært rapportert om tilfeller av hypertensjon.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (brennende følelse, smerte, rødhet, hevelse, urtikaria, nekrose i forbindelse med ekstravasasjon) har blitt rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering

Karboplatin ble administrert i fase I-studier med en dose på opptil 1 600 mg/m² intravenøst per kur. Ved denne dosen ble det observert livstruende, hematologiske bivirkninger med granulocytopeni, trombocytopeni og anemi. Nadir for granulocytter, trombocytter og hemoglobin ble observert mellom dag 9 – 25 (median: dag 12 – 17). Granulocytene hadde nådd verdier på $\geq 500/\mu\text{l}$ etter 8 – 14 dager (median: 11) og trombocytene nådde verdier på $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ etter 3–8 dager (median: 7). Følgende ikke-hematologiske bivirkninger oppsto også: Nyrefunksjonsforstyrrelser med et fall på 50 % i den glomerulære filtrasjonshastigheten, nevropati, ototoksitet, synstap, hyperbilirubinemi, mukositt, diaré, kvalme og oppkast med hodepine, erytem og alvorlig infeksjon. For de fleste av disse tilfellene var hørselsforstyrrelser forbigående og reversible. Bruk av høyere enn anbefalt dose av karboplatin har vært forbundet med synstap (se pkt. 4.4).

Behandling av overdosering

Det foreligger ingen kjent antidot mot overdoser av karboplatin. De forventede komplikasjoner av overdosering vil trolig både være relatert til myelosuppresjon og nedsatt lever-, nyre- og

hørselsfunksjon. Benmargstransplantasjon og transfusjoner (trombocytter, blod) kan være effektive tiltak i forbindelse med uønskede hematologiske virkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: platinaforbindelser, ATC-kode: L01X A02.

Virkningsmekanisme

Karboplatin er et antineoplastisk middel. Aktiviteten er påvist mot flere murine og humane cellelinjer.

Farmakodynamiske effekter

Karboplatin har lignende biokjemiske egenskaper som cisplatin, og produserer dermed hovedsakelig inter- og intrastrand DNA-kryssbindinger. Karboplatin viste sammenlignbar aktivitet med cisplatin mot en rekke tumorer, uansett implantasjonssted. Alkaliske elueringsteknikker og DNA-bindingstudier har vist at karboplatin og cisplatin har kvalitativt lignende virkningsmekanismer. I likhet med cisplatin induserer karboplatin endringer i DNAets superheliks-konformasjon, som er konsistent med en "DNA-forkortende effekt".

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn er ikke fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Gjentatt dosering over fire fortløpende dager gav ingen akkumulering av platina i plasma. Etter en 1-times infusjon (20–520 mg/m²), faller plasmanivåer av totalt platina og fritt (ultrafiltrerbart) platina bifasisk etter førsteordens kinetikk. For fritt platina, er halveringstiden i den initiale fasen (t alfa) omkring 90 minutter og halveringstiden i den senere fasen (t beta) er omkring 6 timer. Alt det frie platinaet er i form av karboplatin i de første 4 timene etter administrering. Proteinbindingen av karboplatin når omtrent 87 % innen 24 timer etter administrering, men i løpet av de første 4 timene er bare opptil 29 % av dosen proteinbundet.

Eliminasjon

Karboplatin utskilles hovedsakelig i urinen, med gjenfinning av omtrent 70 % av administrert platina innen 24 timer. Det meste av legemidlet skilles ut i løpet av de første 6 timene. Omkring 32 % av en gitt dose karboplatin skilles ut uendret. Den totale kropps- og nyreclearance av fritt, ultrafiltrerbart platina korrelerer med den glomerulære filtrasjonshastigheten, men ikke tubulær sekresjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med dårlig nyrefunksjon kan trenge dosejusteringer på grunn av endret farmakokinetikk av karboplatin.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter administrering av karboplatin til mennesker foreligger det lineære forhold mellom dose og plasmakonsentrasjoner av totalt og fritt ultrafiltrerbart platina.

Området under plasmakonsentrasjonen kontra tidskurven for total platina viser også et lineært forhold til dosen når kreatininclearance ≥ 60 ml/min.

Pediatrik populasjon

Det er rapportert at karboplatin-clearance har variert med det 3- til 4-dobbelte hos barn. Når det gjelder voksne pasienter, indikerer faglitteraturen at nyrefunksjonen kan bidra til variasjonen i karboplatin-clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karboplatin har vist seg å være embryotoksisk og teratogent hos rotter (se pkt. 4.6). Det er mutagent *in vivo* og *in vitro*, og selv om det karsinogene potensialet til karboplatin ikke er undersøkt, er forbindelser med lignende virkningsmekanismer og mutagenitet rapportert å være karsinogene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Karboplatin skal ikke administreres ved hjelp av infusjonsutstyr, sprøyter og injeksjonskanyler som inneholder aluminium, da karboplatin reagerer med aluminium. Dette kan føre til presipitasjon og dermed redusert antineoplastisk aktivitet.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 4.2.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter åpning av beholderne og klargjøring av den bruksklare infusjonsoppløsningen

Kjemisk og fysisk-kalsk stabilitet i bruk har blitt demonstrert i 50 mg/ml glukoseoppløsning for infusjon (5 %) i 72 timer ved romtemperatur og i 9 mg/ml natriumkloridoppløsning for infusjon (0,9 %) i 24 timer ved 2 til 8 °C, når den oppbevares beskyttet mot lys. Det anbefales imidlertid å bruke infusjonsoppløsning som rekonstrueres med 9 mg/ml natriumkloridoppløsning for infusjon (0,9 %) umiddelbart etter rekonstituering.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid- og forhold før bruk brukerens ansvar som normalt ikke er lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted ved kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Eske inneholdende ett ravfarget hetteglass av glass med propp av brombutylgummi, filmdrasjert med fluorpolymer og krympekork av aluminium med plasthette.

Pakningsstørrelser:

Pakninger med 1 hetteglass à 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml og 100 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakninger med 10 hetteglass à 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml og 100 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Karboplatin er et mutagent og potensielt karsinogent stoff. Forholdsregler må tas for sikker håndtering av farlige stoffer ved tilberedning og bruk. Legemidlet må bare tilberedes av opplært personale som bruker egnede beskyttelseshansker, engangsfrakker og masker.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Telefon: + 49-4103 8006-0

Faks: + 49-4103 8006-100

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-14737

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2022

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

25.08.2023